



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/20, 47/10, 47/26, A61J 3/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/47287</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02032</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月12日(12.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/153553 1996年6月14日(14.06.96) JP 特願平9/71107 1997年3月25日(25.03.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 太田元洋(OHITA, Motohiro)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町竹原47-1 Shizuoka, (JP) 早川栄治(HAYAKAWA, Eiji)(JP/JP) 〒410-11 静岡県裾野市茶畑495-15 Shizuoka, (JP) 伊藤邦雄(ITO, Kunio)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里174-13 Shizuoka, (JP) 徳野三二(TOKUNO, Sanji)(JP/JP) 〒142 東京都品川区旗の台6-16-1 Tokyo, (JP)</p>		<p>森本 清(MORIMOTO, Kiyoshi)(JP/JP) 〒411 静岡県三島市加茂71-11 Shizuoka, (JP)</p> <p>渡邊 靖(WATANABE, Yasushi)(JP/JP) 〒410 静岡県沼津市大平2874-752 Shizuoka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: INTRAORALLY RAPIDLY DISINTEGRABLE TABLET</p> <p>(54)発明の名称 口腔内速崩壊錠</p> <p>(57) Abstract An intraorally rapidly disintegrable tablet having an average particle diameter of not more than 30 <math>\mu</math>m and comprising a sugar alcohol or a saccharide, an active ingredient, and a disintegrator. This tablet requires no special formulation technique and can be simply and easily prepared in ordinary equipment.</p>		

(57) 要約

本発明は、平均粒子径  $30\ \mu\text{m}$  以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する錠剤に関する。この錠剤は、特殊な製剤技術を必要とせず、一般的な設備で簡便かつ容易に調製できる口腔内速崩壊錠である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明細書

## 口腔内速崩壊錠

技術分野

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤に関する。

背景技術

医薬品の経口投与剤型には、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等がある。しかしながら、これら経口製剤には、いくつかの問題点が存在する。例えば、錠剤やカプセル剤は、嚥下力の弱い高齢者や小児には飲みにくい剤型である。顆粒剤や散剤は、服用後口中で不快感を生じたり、気道や肺に粉体として入り込む場合もあり、また、服用時には水を必要とするため、水のない場所では服用できないことがある。シロップ剤は、服用時に計量するため手間がかかり、また、高齢者や子供では正確な計量が期待できない。これに対して、口腔内で速やかに溶解もしくは崩壊する固形成形物であれば、計量の手間もかからず高齢者や小児にも容易に服用できる。また、該固形成形物は、水なしで服用できる。このような口腔内で速やかに溶解もしくは崩壊する製剤がいくつか知られている。例えば、特公昭62-50445号公報には活性成分を含むゼラチンを主成分とする水溶液を凍結乾燥することにより得られる固形製剤が記載されており、また、WO93/12769には寒天を含む懸濁液を乾燥することにより得られる固形製剤が記載されている。しかしながら、これらの製剤は、固形物の強度が弱い、PTP (Press Through Pack) 包装から押して取り出すことが困難である、特殊な製剤技術を必要とする、膨大な設備投資を必要とする等の問題点を有している。また、特開平5-271054号公報あるいはWO93/15724には、糖類を含む混合物に適当な水分を与えて低圧で圧縮成形した後乾燥する錠剤の調製法が記載されている。しかしながら、この方法も、特殊な製剤技術を必要とし、湿潤した状態での圧縮時に成形金型面に粉体の付着等を生じるおそれがあり、工業的生産への適用が困難である。

発明の開示

本発明者らは、特殊な製剤技術を必要とせず一般的な設備で簡便かつ容易に調製できる口腔内速崩壊錠について検討した。その結果、平均粒子径30  $\mu$ m以下

のD-マンニトールや乳糖等の糖アルコールまたは糖類を主成分とし、活性成分と崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することにより、従来の圧縮成型機では調製が困難と考えられていた1分以内に口腔内で崩壊し実用上問題のない硬度を保有した口腔内速崩壊錠が得られることを見出した。

すなわち、本発明は、平均粒子径30  $\mu\text{m}$ 以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する錠剤に関する。

また、本発明は、平均粒子径30  $\mu\text{m}$ 以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする錠剤の製造法に関する。

糖アルコールとしては、医薬品や食品に汎用される、例えばD-マンニトール、ソルビトール等があげられ、糖類としては、医薬品や食品に汎用される、例えば乳糖、グルコース等があげられ、少なくとも1種の糖アルコールまたは糖類が用いられる。

活性成分としては、例えば下記に記載したものがあげられるが、経口投与を目的とするものであれば特に限定されない。

#### <中枢神経系用薬>

睡眠鎮静剤、抗不安剤…アモバルビタール、アルプラゾラム、塩酸フルラゼパム、ジアゼパム等

抗てんかん剤…バルプロ酸ナトリウム、ニトラゼパム、フェニトイン等

鎮痛解熱消炎剤…アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、エテンザミド、インドメタシン等

抗パーキンソン剤…レボドパ、塩酸アマンタジン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸ピロヘプチン等

精神神経用剤…エチゾラム、塩酸アミトリプチリン、スルピリド等

#### <末梢神経系用薬>

骨格筋弛緩剤…カルバミン酸クロルフェネシン、クロルメザノン等

自律神経剤…臭化バレタメート、トフィソバム等

鎮けい剤…アフロクァロール等

#### <循環器官用薬>

強心剤…ユビデカレノン、アミノフィリン、塩酸エチレフリン等

不整脈用剤…アテノロール、ビンドロール等

利尿剤…スピロラクトン、トリクロルメチアジド、フロセミド等

血圧降下剤…塩酸トドララジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ヒドララジン等

血管収縮剤…メシル酸ジヒドロエルゴタミン等

血管拡張剤…塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、硝酸イソソルビド等

高脂血症用剤…クリノフィブラート、ニコモール等

その他…塩酸フルナリジン、塩酸メクロフェノキサート、シンナリジン等

#### <呼吸器官用薬>

止しゃ剤…塩酸ロベラミド、ジメチコン等

消化性潰瘍用剤…アズレン、L-グルタミン、アセグルタミドアルミニウム、塩酸セトラキサート、シメチジン等

利胆剤…アネトールトリチオン、ケノデオキシコール酸等

その他…ドンペリドン、マレイン酸トチメブチン、メトクロプラミド、シサブライド等

#### <代謝性医薬品>

ビタミン剤…アルファカルシドール、塩酸チアミン、コバマイド、ビタロキシン、酪酸リボフラビン、アスコルビン酸、フィトナジオン等

糖尿病用剤…グリブゾール、トリブタミド等

#### <アレルギー用薬>

抗ヒスタミン剤…塩酸ホモクロルシクリジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン等

その他…オキサトミド、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等

#### <腫瘍用薬>

代謝拮抗剤…フルオロウラシル、デカフル等

#### <抗生物質製剤>

硫酸パロモマイシン、アモキシシリン、セファクロル、セファレキシン、アセチルスピラマイシン、塩酸ミノサイクリン等

崩壊剤としては、医薬品や食品に汎用される、例えばクロスホビドン、クロス

カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等があげられ、少なくとも1種の崩壊剤が用いられる。

次に、本発明の錠剤の製造法について説明する。

本発明の錠剤は、ハンマーミル、ジェットミル等を用いて平均粒子径を $30\mu\text{m}$ 以下にした糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を造粒後圧縮成形することにより得ることができる。また、本発明の錠剤は、容易に揮発する崩壊助剤の存在下に、ハンマーミル、ジェットミル等を用いて平均粒子径を $30\mu\text{m}$ 以下にした糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を造粒後圧縮成形し、次いで該崩壊助剤を揮発させることにより得ることもできる。

糖アルコールまたは糖類の使用量としては、錠剤中60～95%が好ましく、さらに好ましくは80～95%である。

活性成分の使用量は、活性成分の種類、投与量等により異なるが、錠剤中0.01～30%が好ましく、さらに好ましくは0.01～10%である。

崩壊剤の使用量としては、1回の投与分につき1～30mgが好ましく、錠剤中1～10%が好ましい。

容易に揮発する崩壊助剤としては、例えば昇華性のあるカンファー、ウレタン、尿素、重炭酸アンモニウム、安息香酸等があげられるが、特にカンファーが好ましい。容易に揮発する崩壊助剤の使用量としては、錠剤中1～20%が好ましく、さらに好ましくは1～10%である。

造粒方法としては、精製水、エタノール等を用いた湿式造粒が好ましく、例えば一般的な流動層造粒機、転動攪拌造粒機、押し出し造粒機等を用いて行われ、造粒物を乾燥後、滑沢剤を加えて混合し圧縮成形する。このとき、添加剤として、結合剤、酸味剤、発泡剤、甘味剤、香料、着色料等を加えることもできる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、軽質無水ケイ酸等があげられ、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分けん化ポリビニルアルコール、メチルセルロース、フルラン等があげられ、酸味剤としては、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、ア

スコルビン酸等があげられ、発泡剤としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等があげられ、甘味剤としては、アスパルテーム（登録商標）、サッカリン、グリチルリチン等があげられ、香料としては、レモン、オレンジ、バイン、ミント、メントール等があげられ、着色剤としては、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、タール系色素等があげられる。滑沢剤の使用量としては、錠剤中0.01~1%が好ましく、さらに好ましくは0.01~0.5%である。

圧縮成形方法は、特に限定されないが、生産性の優れたロータリー打錠機、油圧プレス機あるいは単発打錠機を用いるのが好ましい。容易に揮発する崩壊助剤を使用したときは、圧縮成形後、加温等により乾燥させる。また、圧縮成形時、滑沢剤を造粒物に含有させずに、打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することもでき、これにより本発明の効果はさらに増大する。圧縮成形圧力は、ロータリー打錠機を用いた場合は300kg以上であることが好ましい。

本発明で得られる錠剤の形状としては、円形錠もしくは普通R面、糖衣R面、スミカク平面、スミマル平面、二段R面等の面形を有する各種異形錠であってもよい。

また、該錠剤は割線を入れた分割錠として用いてもよい。

#### 発明を実施するための最良の状態

以下に、実施例および比較例により本発明を具体的に説明する。

##### 比較例1

D-マンニトール（東和化成：平均粒子径約60 $\mu$ m）1890gとクロスボビドン（ポリプラスドンXL-10：GAF社）100gを流動層造粒乾燥機（グラット社製、WSG-5型）に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム10gを加えて混合後、ロータリー型打錠機（菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型）を用い圧縮成形した。成形条件は、錠剤重量200mg、金型8mm径平型とし、圧縮成形圧力については、150、300、450、600および800kgに変化させて打錠した。

## 実施例 1

D-マンニトール（東和化成：平均粒子径約 $60\mu\text{m}$ ）を、あらかじめジェットミル（日本ニューマチック社製：PJM-1-1.5型）を用いて粉碎し、平均粒子径が約 $20\mu\text{m}$ のD-マンニトールを得た。このD-マンニトール粉碎品 $1890\text{g}$ とクロスホビドン（ポリプラスドンXL-10：GAF社） $100\text{g}$ を流動層造粒乾燥機（グラット社製、WSG-5型）に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム $10\text{g}$ を加えて混合後、ロータリー型打錠機（菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型）を用い圧縮成形した。成形条件は、比較例1と同様とした。

## 比較例 2

消化管運動改善剤ドンベリドン $100\text{g}$ 、乳糖（DMV社：平均粒子径約 $80\mu\text{m}$ ） $1790\text{g}$ およびクロスホビドン（ポリプラスドンXL-10：GAF社） $100\text{g}$ を流動層造粒乾燥機（グラット社製、WSG-5型）に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム $10\text{g}$ を加えて混合後、ロータリー型打錠機（菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型）を用い圧縮成形した。成形条件は、比較例1と同様とした。

## 実施例 2

乳糖（DMV社：平均粒子径約 $80\mu\text{m}$ ）を、あらかじめジェットミル（日本ニューマチック社製：PJM-1-1.5型）を用いて粉碎し、平均粒子径が約 $15\mu\text{m}$ の乳糖を得た。この乳糖粉碎品 $1790\text{g}$ 、ドンベリドン $100\text{g}$ およびクロスホビドン（ポリプラスドンXL-10：GAF社） $100\text{g}$ を流動層造粒乾燥機（グラット社製、WSG-5型）に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム $10\text{g}$ を加えて混合後、ロータリー型打錠機（菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型）を用い圧縮成形した。成形条件は、比較例1と同様とした。

## 実施例 3

実施例1で得られた造粒物を用い、油圧プレス機（理研精機社製、P-1B型）の金型（ $8\text{mm}$ 径平型）および臼にステアリン酸マグネシウムをごく少量塗布



しておいて、錠剤重量 200 mg、圧縮成形圧力 50 kg/cm<sup>2</sup> で錠剤を得た。

#### 実施例 4

実施例 1 で使用した D-マンニトール粉碎品 140 g、ドンペリドン 10 g、クロスビドン（ポリプラスドン XL-10：GAF 社）10 g およびカンファ-40 g をビニール袋に入れて混合後、錠剤重量 200 mg、金型 9 mm 径とし、単発打錠機（岡田精工社製、N-20 E 型両圧式粉末錠剤機）を用い、圧縮成形圧力約 1500 kg/cm<sup>2</sup> で錠剤を得た。該錠剤を、真空乾燥機中、真空下 80℃ で 10 分間乾燥した。

次に、本発明の錠剤の錠剤硬度および崩壊時間について試験例で説明する。

#### 試験例

実施例 1、2 および比較例 1、2 で得られた錠剤について、錠剤硬度および崩壊時間を測定した。錠剤硬度は、錠剤破壊強度測定機（富山産業製：TH-203 CP 型）を用いて測定した。また、錠剤の崩壊時間については、錠剤を 10 号金網上に置き、上部から水を 4 ml/分の速度で滴下して錠剤が金網上からぬけるまでの時間を測定し、その時間を崩壊時間とした。

評価結果を第 1 表に示す。

第 1 表

試料\圧縮圧力		150kg	300kg	450kg	600kg	800kg
比較例 1	硬度	製錠困難	製錠困難	製錠困難	1.9kgf	2.3kgf
	崩壊	—	—	—	20秒	22秒
実施例 1	硬度	1.9kgf	3.9kgf	5.1kgf	6.2kgf	7.3kgf
	崩壊	10秒	15秒	16秒	19秒	27秒
比較例 2	硬度	製錠困難	製錠困難	製錠困難	1.5kgf	2.1kgf
	崩壊	—	—	—	18秒	21秒
実施例 2	硬度	1.6kgf	4.0kgf	4.9kgf	5.8kgf	6.5kgf
	崩壊	10秒	16秒	20秒	25秒	29秒

比較例 1 および 2 では、圧縮成形圧力 450 kg まで成形困難であり、600 kg 程度からようやく成形できるようになった。しかしながら、成形物の硬さは弱く満足のいくものではなかった。実施例 1 および 2 では、圧縮成形圧力 300 kg 以上で十分な錠剤硬度が得られ、また、崩壊時間も非常に速かった。実施例 1 の圧縮成形圧力 450 kg で得られた錠剤を実際に服用してみると、口腔内において 10 秒で崩壊した。

実施例 3 および 4 で得られた各錠剤についても、上記と同様にして錠剤硬度および崩壊時間を測定した。その結果、実施例 3 で得られた錠剤については、硬度約 6.5 kgf と十分な硬さを保有しながら、崩壊時間は約 10 秒であった。また、実施例 4 で得られた錠剤については、硬度は約 4 kgf であり、口腔内での崩壊時間は約 2 秒と非常に速いものであった。

#### 産業上の利用可能性

本発明により、口腔内で速やかに崩壊する錠剤が提供される。

## 請求の範囲

1. 平均粒子径  $30\ \mu\text{m}$  以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する錠剤。
2. 1 回の投与分につき  $1\sim 30\ \text{mg}$  の崩壊剤を含有する請求項 1 記載の錠剤。
3. 糖アルコールが D-マンニトールである請求項 1 または 2 記載の錠剤。
4. 糖類が乳糖である請求項 1 または 2 記載の錠剤。
5. 崩壊剤がクロスボビドン、クロスカルメロースナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである請求項 1 ～ 4 記載の錠剤。
6. 平均粒子径  $30\ \mu\text{m}$  以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする錠剤の製造法。
7. 圧縮成形時、打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することを特徴とする請求項 6 記載の錠剤の製造法。
8. 容易に揮発する崩壊助剤の存在下に平均粒子径  $30\ \mu\text{m}$  以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形し、次いで該崩壊助剤を揮発させることを特徴とする請求項 6 記載の錠剤の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02032

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. C1 <sup>6</sup> A61K9/20, A61K47/10, 47/26, A61J3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. C1 <sup>6</sup> A61K9/20, A61K47/10, 47/26, A61J3/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 2-172918, A (EGIS Cyogyszerguar), July 4, 1990 (04. 07. 90), Claim & GB, 2224207, A1 & FR, 2638357, A1 & DE, 3936112, A1	1-3, 5-7
A	JP, 49-69819, A (Boehringer Mannheim GmbH.), July 5, 1974 (05. 07. 74) & DE, 2246013, A1 & FR, 2199973, A1 & US, 3885026, A	8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search September 4, 1997 (04. 09. 97)		Date of mailing of the international search report September 17, 1997 (17. 09. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. <sup>6</sup> A61K9/20、A61K47/10、47/26、A61J3/10			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. <sup>6</sup> A61K9/20、A61K47/10、47/26、A61J3/10			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	J P、2-172918、A (エギシュ デヨチセルヂヤール) 4. 7月. 1990 (04. 07. 90) 特許請求の範囲 &GB、2224207、A1 &FR、2638357、A1 &DE、3936112、A1	1-3、5-7	
A	J P、49-69819、A (ペーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 5. 7月. 1794 (05. 07. 74) &DE、2246013、A1 &FR、2199973、A1 &US、3885026、A	8	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 04. 09. 97		国際調査報告の発送日 17.09.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 後藤 圭次 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	